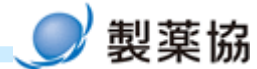


# ICH E9 (R1)



23 July 2015

ICH日本シンポジウム2015 (第32回ICH即時報告会)

日本製薬工業協会 データサイエンス部会

土屋 悟

# Outline

- 経緯
- 議論内容
  - Estimand
  - 感度分析
  - Webアンケート
- 今後の予定
- 課題

- 1998年: E9 (臨床試験のための統計的原則) 施行

---

- 2013年: EUより本トピックが提案
- 2014年5-6月: ミネアポリス対面会議
  - E9 (R1) 設立承認、リスボン会議での対面会議決定
- 2014年8-10月
  - EWGノミネーション, Concept Paper承認
- 2014年11月: リスボンにてEWG第1回対面会議
- 2015年6月: 福岡にてEWG第2回対面会議

# 2015年6月福岡会議

EU	Robert Hemmings*, Frank Petavy
EFPIA	Christine Fletcher (Amgen), Frank Bretz (Novartis)
MHLW / PMDA	Yuki Ando, Ayako Hara, Hirofumi Minami
JPMA	Satoru Tsuchiya (Sumitomo Dainippon), Satoru Fukinbara (Ono), Hideki Suganami (Kowa)
FDA	Estelle Russek-Cohen**, Tom Permutt
PhRMA	Devan V. Mehrotra (Merck), Vladamir Dragalin (J & J)
Health Canada	Catherine Njue
DoH of Chinese Taipei	Mey Wang
DRA of Brazil	Leonardo Fabio Costa Filho,

\*: Rapporteur, \*\*: Regulatory Chair

# Concept Paper (2014年10月承認)

## ➤ Title

- Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials on Choosing Appropriate **Estimands** and Defining **Sensitivity Analyses** in Clinical Trials

## ➤ Note

- Estimand を適切に選択するガイダンスはない  
(注: これまでに無かった考え方)
- 感度分析 (sensitivity analysis) で何をすべきか、範囲や程度について、必ずしも十分なガイダンスはない

# 検討内容の概略 (1/3)

## Estimand

- 目的に応じて、その臨床試験で推定したいもの
- 臨床試験を特徴づける要因で構成
  - Population、Endpoint、Measure of intervention effect
- 従来検討されてきたことも含まれるが、計画段階で明確でないと、試験実施、解析、解釈で矛盾や混乱を招くため、試験開始前にEstimandを明確にすることが重要
- 大きい分類: 2つの考え方
  1. 計画通りに投与された薬剤の効果、薬理的な効果
  2. 治療方針の効果、臨床現場での薬剤の効果
    - 試験治療中止後のデータを利用 (補完する方法も考えられる)
- 一般に規制当局は実際的な状況での検証を求める

# 検討中のフレームワーク

Trial Objective

Estimand

Analysis Methodology

Sensitivity Analyses

- Population
- Endpoint
- Measure of intervention effect

# 事例: Dapagliflozin

- 2011年米国 advisory committee meeting
- 主要評価項目: 24週までのHbA1c変化量
- 解析対象集団: **modified intention to treat**
  - ランダム化され、少なくとも1回服薬し、ベースライン値と少なくとも1つのポストベースライン値を有する被験者集団
- Sponsor
  - レスキュー薬使用開始後のデータは、解析から除外
- FDA reviewer
  - “While FDA has implicitly endorsed LOCF imputation for diabetes trials in the past, there is now more awareness in the statistical community of the limitations of this approach. Instead I have included a sensitivity analysis in which the primary HbA1c outcomes are used regardless of rescue treatment, and no statistical adjustment is made for rescue.
  - This approach is also imperfect, but it comes closer to being a true intent-to-treat (ITT) analysis because it disregards the non-randomized rescue treatment.”



# 事例: Dapagliflozin (続き)

- データの取り扱いの違い
  - Sponsor: レスキュー薬使用開始後のデータは除外
  - FDA: レスキュー薬の使用に関わらず全てのデータを利用
- 興味のある科学的な課題の違い
  - Sponsor: レスキュー薬のない割付けられた治療効果の比較
    - 「Dapagliflozin」 vs. 「コントロール」
  - FDA: 治療方針の比較
    - 「Dapagliflozin + レスキュー薬」 vs. 「コントロール + レスキュー薬」
- 相違点: その試験で何を推定したかったのか
  - Estimand の違い

# 検討内容の概略 (2/3)

## 感度分析

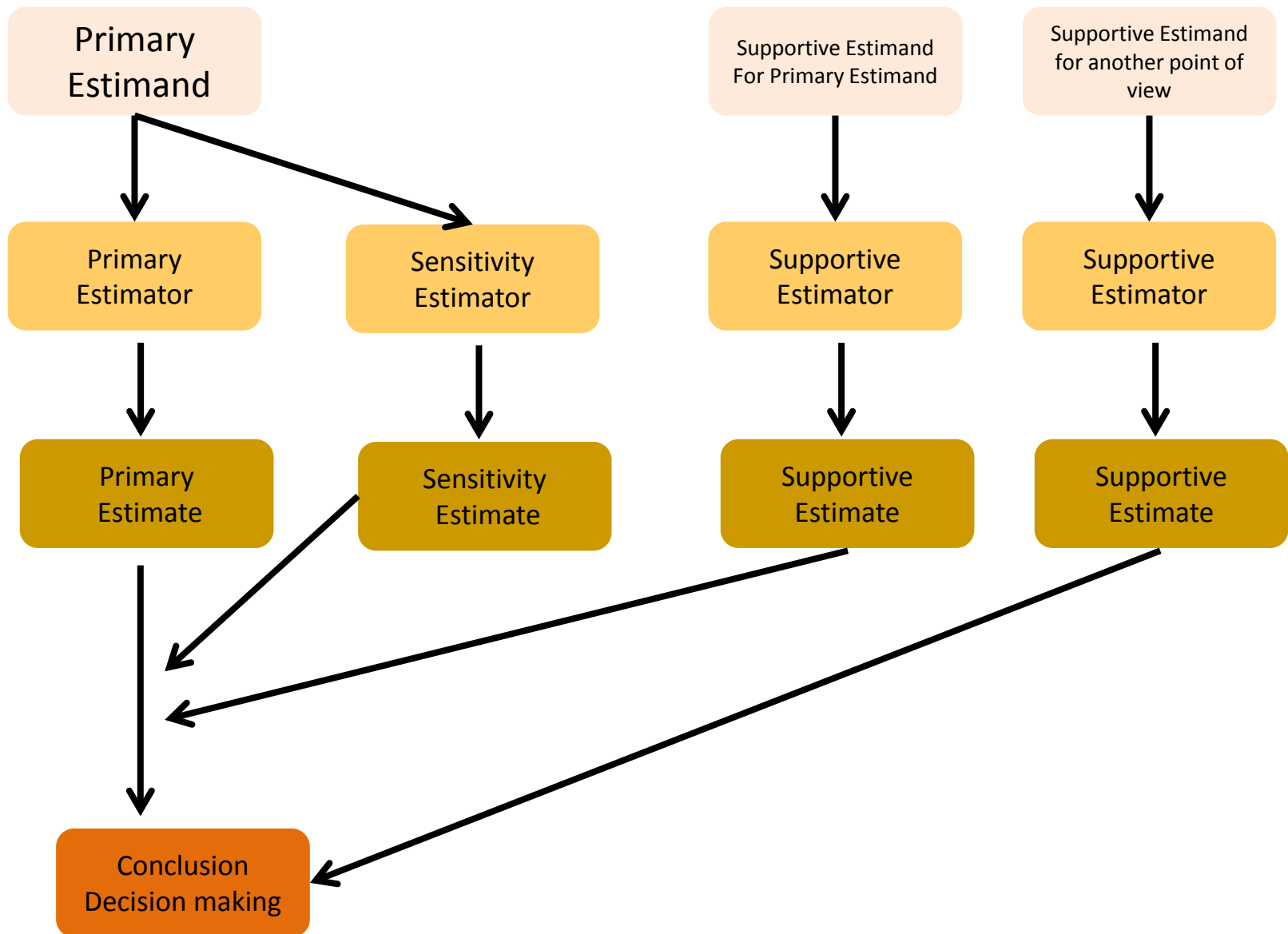
- 試験結果の安定性を確認するために実施
- 安定性: E9では
  - 安定性(ロバストネス)とは、データ、仮定及び解析方針についての様々な制限に対して全体の結論がどの程度変わり易いかに関連した概念である。安定性は、異なる仮定又は異なる解析方針に基づいて解析を行った場合でも、試験治療の効果と試験の主要な結論は大きく影響されないことを意味している。

# 検討内容の概略 (3/3)

## 感度分析

- 特に根拠なく、複数の解析結果を示すことがある
  - 闇雲な解析は避けるべき
- 感度分析の役割: Supportive analysis との区別
  - 感度分析: 異なる仮定による解析
  - Supportive analysis: 異なるestimandの検討
- 感度分析の例
  - 感度分析の結果として、p値を提示するのではなく、仮定を徐々に変更した時にどの程度結論が変わるのかを示す方法: Tipping point analysis

# Sensitivity analysis と supportive analysis (検討中)



# Webアンケート

- 対象: 製薬企業や規制当局等に所属する統計家
  - PMDA、JPMA、日本計量生物学会

ICH E9(R1) Survey on Estimands and Sensitivity Analyses

**Demographics**

\*1. Which ICH region do you work in? (Please select one)

Canada

European Union

Japan

Switzerland

United States of America (USA)

Other (please specify)

\*2. Which type of institution / company do you work for? [Please select one]

Regulatory Agency

Pharmaceutical Company

Medical Device Company

Contract Research Organization

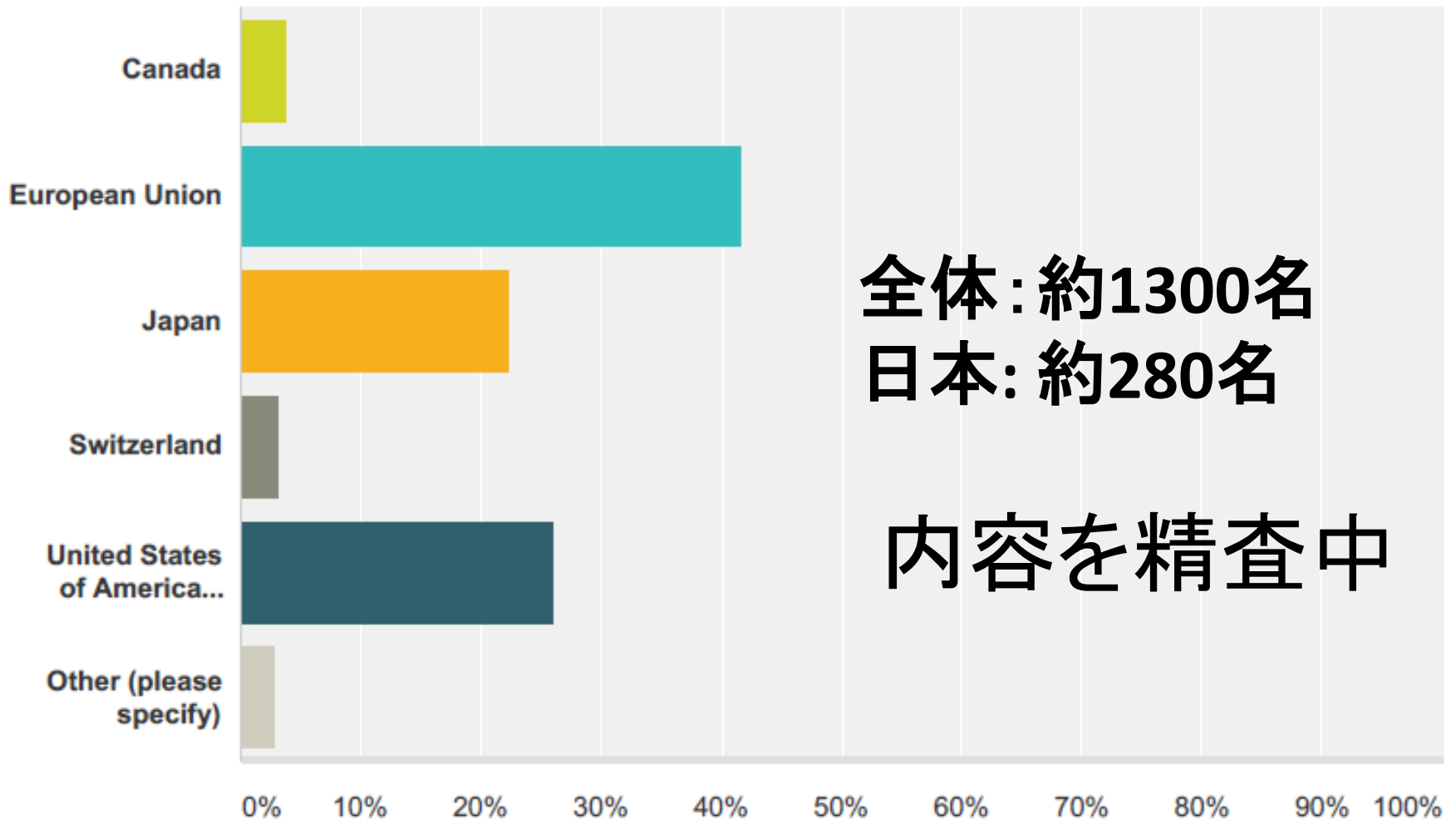
Academic/Clinical Research unit

Other (please specify)

- 2015年5月
- 疾患領域ごとに、estimandや感度分析の現状調査

# Q1 Which ICH region do you work in? (Please select one)

Answered: 1,258 Skipped: 0



# Step1 technical document 構成案

- Problem statement / Motivation
- Scope
- Framework for quantifying treatment effects
- Case studies
- Practical consequences
- Glossary
- References

# 今後の予定

## ➤ 継続して月1回の電話会議

- Draft step1 technical document, Q3 2015
- 次回対面会議へ向けた準備



- Estimandや感度分析に基づくフレームワークの整理に時間が必要
- 本トピックの検討内容は、統計解析だけでなく臨床試験の計画、実施に広く影響
  - 例: プロトコルへの記載、試験治療中止後のデータ収集、欠測データ予防、報告書への記載
  - 統計家だけでなく広く意見を聴取する必要